

丹参注射液对宫内感染/炎症致早产仔鼠脑室周围白质软化病理、突触素及神经生长相关蛋白的影响

马丙祥^{1*}, 赵丽娜², 张建奎¹, 郑宏¹, 李华伟¹, 党伟利¹

(1. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450000; 2. 郑州市儿童医院, 郑州 450053)

[摘要] 目的:探讨丹参注射液对宫内感染/炎症致早产仔鼠脑室周围白质软化脑组织病理及突触素(synapsin, SYP)、神经生长相关蛋白(growth-protein-43, GAP-43)的调节作用。方法:采用孕鼠 *ip* 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)制备宫内感染/炎症致早产仔鼠脑室周围白质软化动物模型,用生理盐水 *ip* 作为正常对照组,生后分别选取模型组与对照组孕鼠子宫、胎盘及仔鼠脑组织进行 HE 染色,模型成功后,模型组早产仔鼠 40 只分为丹参注射液高剂量组(A, 13.5 g·kg⁻¹),丹参注射液低剂量组(B, 6.75 g·kg⁻¹),神经节苷脂组(C, 6 mg·kg⁻¹),模型对照组(D, 生理盐水 9 mL·kg⁻¹)各 10 只,正常对照组(E, 生理盐水 9 mL·kg⁻¹),足月仔鼠 10 只。各组于生后第 8 天 *ip* 干预至 14 d,后同等条件下喂养至 21 d,进行神经行为学检测,断头取脑、HE 染色、免疫组化法检测 SYP, GAP-43 的表达。结果:药物干预组 SYP, GAP-43 的表达较模型组对照组表达明显升高($P < 0.01$),与正常对照组表达明显降低($P < 0.01$),模型组的表达较正常对照组表达明显降低($P < 0.01$)。药物干预组中丹参注射液高、低剂量组、神经节苷脂组 SYP, GAP-43 表达,三者之间差异无统计学意义。结论:丹参注射液对宫内感染/炎症致早产仔鼠脑室周围白质软化的作用机制,可能与上调 SYP, GAP-43 的表达有关。

[关键词] 丹参注射液; 脑室周围白质软化; 突触素; 神经生长相关蛋白

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)21-0153-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014210153

Effects of Danshen Injection on Expression of SYP and GAP-43 in Preterm Rats' Periventricular Leukomalacia of Lipopolysaccharide-induced Intrauterine Infection Inflammation

MA Bing-xiang^{1*}, ZHAO Li-na², ZHANG Jian-kui¹, ZHENG Hong¹, LI Hua-wei¹, DANG Wei-li¹

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;
2. The Children's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450053, China)

[Abstract] **Objective:** Investigate the regulation of Danshen injection on intrauterine infection / inflammation in premature rats is periventricular leukomalacia brain pathology and synaptophysin (synapsin, SYP), nerve growth associated protein (growth-protein-43, GAP-43). **Method:** Using pregnant rat by intraperitoneal injection of LPS preparation intrauterine infection / inflammation in premature rats periventricular leukomalacia animal models, intraperitoneal injection with saline injection as normal control group, select the model group and the control respectively after birth group of pregnant rats uterus, placenta and brain tissue rats HE staining, after the success of the model, the model 40 preterm rats divided into Danshen high dose group A (13.5 g·kg⁻¹), Danshen low dose group B (6.75 g·kg⁻¹), ganglion glucoside grease sodium group C (6 mg·kg⁻¹), model control group D (9 mL·kg⁻¹) for each 10, normol control group E (normal saline 9 mL·kg⁻¹) full term rats 10, each group in the eighth days after birth to intraperitoneal injection of intervention under 14 days, after 21

[收稿日期] 20140327(024)

[基金项目] 河南省重点中医学科(专科)学术带头人培养项目专项课题(2013ZY03010);教育部国家级重点学科、河南中医学院科技创新团队(2010XCXTD08 中医药治疗儿科疾病)

[通讯作者] * 马丙祥, 博士, 教授, 从事儿科神经精神疾病研究, Tel:0371-66211093, E-mail:mabyxd@aliyun.com

days of feeding the same conditions, neurological behavior detection, decapitated, SYP GAP-43 expression, detection HE staining, immunohistochemistry. days, after 21 days of feeding the same conditions, neurological behavior detection, decapitated, SYP GAP-43 expression, detection HE staining, immunohistochemistry. **Result:** Drug intervention group SYP, GAP-43 expression in the control group compared with the model group was significantly increased ($P < 0.01$), with the control group was significantly lower ($P < 0.01$). The model group that compared with normal control group expression reduced significantly ($P < 0.01$). Drug intervention group Danshen injection high and low dose group, ganglion glucoside grease sodium group SYP, GAP-43 expression, no statistically significant difference in the three group. **Conclusion:** Danshen injection of intrauterine infection / inflammation-induced mechanism of preterm rats periventricular leukomalacia, and may raise SYP GAP-43 expression related.

[**Key words**] Danshen injection; periventricular leukomalacia; synapsin; growth-protein -43

脑室周围白质软化 (periventricular leukomalacia, PVL) 被认为是脑瘫发生的最重要的危险因素之一,对于存在脑室周围白质软化的新生儿发生脑瘫的危险性比正常新生儿高约 15 倍^[1],流行病学调查宫内感染者使 PVL 发生的危险性增加 2.6 倍^[2],早产儿 PVL 约 95% 存在神经缺陷,包括脑瘫、注意力缺陷、认知、行为损害^[3]。本研究通过观察活血化痰中药制剂丹参注射液对宫内感染/炎症致早产仔鼠脑室周围白质软化突触素(SYP)、神经生长相关蛋白(GAP-43)的影响,从神经可塑性方向探讨活血化痰中药对 PVL 的干预作用。

1 材料

1.1 动物 SPF 级性成熟 Wistar 雌性大鼠 30 只,雄性大鼠 15 只,雌鼠体重 230 ~ 300 g,雄鼠体重 300 ~ 500 g,由郑州大学动物实验中心提供,动物合格证号 SCXK(豫)2010-0002。

1.2 试剂与仪器 丹参注射液(2 mL/支,含丹参生药 1.5 g·mL⁻¹),上海中西制药有限公司,批号 1210016),单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(北京四环制药有限公司,批号 20121102)。EG1150 自动包埋机(德国徕卡),RM2245 轮转式石蜡切片机(德国徕卡),KT-218IV 摊烤片机(湖北太维),BH-2 显微镜(Olympus 公司),MS 彩色图像分析系统(上海申腾信息技术有限公司),Image-proplus 6.0 图像分析软件。

2 方法

2.1 PVL 造模方法 参照李晓捷等^[4]的方法建立宫内感染/炎症致早产仔鼠 PVL 模型。雌性大鼠与雄性大鼠常规饲养,饮食自由,室温 21 ℃ 左右。环境适应 1 周后,于下午 17 时以 2:1 合笼,次日上午 8 时查阴道分泌物涂片,以查得精子为孕第 0 天,孕鼠另笼饲养。把受孕的大鼠随机分为 LPS 组($n = 24$

只)和对照组($n = 6$)。孕第 16 天的 LPS 组孕鼠予 LPS 350 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,连续 2 d ip,对照组孕鼠 ip 等剂量的生理盐水。记录两组大鼠的分娩时间、新生仔鼠出生体重及行为活动。孕期 ≤ 21 d 分娩的仔鼠为早产鼠。剔除足月造模鼠。

2.2 分组及给药 随机选 LPS 组孕鼠早产仔鼠 40 只,随机分为 4 组,每组 10 只。分别为:丹参注射液高剂量组(A),丹参注射液低剂量组(B),神经节苷脂组(C),模型组(D);又随机选对照组孕鼠足月仔鼠 10 只,为正常组(E)。5 组大鼠同等条件下喂养,于生后第 8 天时给予干预。A 组予丹参注射液高剂量(13.5 g·kg⁻¹, 9 mL·kg⁻¹),B 组予丹参注射液低剂量(6.75 g·kg⁻¹, 4.5 mL·kg⁻¹),C 组予单唾液酸四己糖神经节苷酯钠注射液 6 mg·kg⁻¹,D 组予生理盐水 9 g·kg⁻¹,E 组予生理盐水 9 mL(剂量换算按照鼠剂量是人剂量的 9.03 倍^[5]),均 ip 连续 7 d;随后继续同条件喂养至 21 日龄。21 日龄时对 5 组大鼠进行神经行为学检测,后断头取脑进行指标检测。

2.3 神经行为检测 对 21 日龄新生大鼠进行行为学检测,采用以下 3 种方法,如下①悬吊试验:分别让两组大鼠前腿抓住水平玻璃棒(直径为 0.5 cm),离开桌面 45 cm,记录大鼠掉下的时间,并进行评分。评分标准:1 分, < 10 s;2 分, 10 s ~ 30 s;3 分, 30 s ~ 2 min;4 分, 2 min ~ 5 min;5 分, > 5 min。②斜坡试验:将两组大鼠头向下倒置于 45 度斜面上,记录大鼠转为头向上 > 135 度所需时间。以秒(s)为计算单位,两组进行比较。③Cylinder 试验:将两组大鼠独立放置于 20 cm × 30 cm × 5 cm 一圆桶中,3 min 内观察其后足主动站立时左右前足触壁次数(包括单足和双足),计算出比值,按照公式:(右前足 + 1/2 双前足)/(右前足 + 左前足 + 双前

足) × 100%, 进行各组间两两比较。

2.4 标本制备 仔鼠出生后, 即刻随机选 LPS 组和对照组孕鼠各 2 只、仔鼠各 10 只, 10% 的水合氯醛 (3 mL · kg⁻¹) 麻醉, 孕鼠剖腹取子宫, 剔净系膜组织, 出现胎盘时要剥离胎盘。切取的子宫、胎盘放置于 4% 多聚甲醛中固定, 常规 HE 染色, 光镜下观察宫内感染/炎症情况。以子宫壁及胎盘内血管充血、水肿, 并见大量中性粒细胞浸润, 侧脑室出血、神经纤维排列紊乱、神经元数目减少为造模成功的评价标准。

造模成功的 21 日龄 5 组大鼠麻醉下在冰盒上断头取脑, 剥离去除粗大血管, 冷生理盐水冲洗数次, 滤纸吸干, 取一侧脑组织于耳间线前 2 mm 水平行冠状切片, 大小约 1.5 cm × 1.5 cm, 厚约 0.2 ~ 0.3 cm, 放置于 4% 多聚甲醛中固定 24 h; 脱水和透明; 浸蜡 (透蜡); 包埋; 切片染色: 取冠状切面连续切片, 切片厚度 4 μm。

2.5 组织病理检测 切片常规脱蜡, 苏木素染色后, 盐酸乙醇溶液分化, 自来水冲洗返蓝, 伊红染色, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明后, 封片。显微镜下观察组织切片病理、拍片。

2.6 免疫组化检测 采用免疫组织化学染色 (SABC 法) 染色, 将石蜡包埋的组织切片在 60 °C 恒温箱中烘烤超过 12 h, 但不超过 16 h, 防止脱片。具体步骤如下: ①将脑组织切片常规脱蜡至水; ②将切片放入 EDTA 缓冲溶液中, 电炉加热以修复抗原。③配置新鲜 3% H₂O₂ 以灭活内源性酶。④血清封闭。⑤滴加稀释后的一抗 (SYP 小鼠单克隆 IgG 1:150/GAP-43 兔多克隆 IgG 1:100), 4 °C 湿盒内过夜 (>12 h)。⑥滴加生物素化山羊抗小鼠/兔 IgG, 37 °C 恒温箱孵育 20 min。⑦滴加试剂 SABC, 37 °C 恒温箱放置 20 min。⑧滴加 DAB 显色剂, 室温显色, 镜下控制反应时间。⑨苏木素轻度复染 3 min, 盐酸乙醇水化, 自来水冲洗以返蓝, 脱水, 透明, 中性树脂封片。每组取 4 个标本切片, 每张切片随机选取 3 个高倍视野, SYP 采用美国 Image-Pro Plus 软件对免疫组化图片进行吸光度 (A) 均值测定, GAP-43 采用阳性细胞计数, 400 倍视野下计数阳性细胞数量, 取均值作为计数结果。

2.7 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件处理, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用单因素方差分析。P < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况 正常对照组孕鼠 ip 后活动、进食均正常, 无死亡及提前分娩, 共娩出活产足月仔鼠

57 只、无死产仔鼠; LPS 组孕鼠 ip 后, 6 只死亡, 13 只提前分娩, 其余 5 只足月顺利生产, 娩出活产早产仔鼠 79 只、足月仔鼠 49 只、死产仔鼠 46 只。与正常对照组仔鼠相比, LPS 组仔鼠出生时皮肤颜色紫绀、活动少、体重低, 活产仔鼠数量相对较少; 正常对照组仔鼠出生时皮肤红润。

3.2 行为学测试 正常对照组 21 日龄新生大鼠进行悬吊试验、斜坡试验、Cylinder 试验, 仔鼠反应较快, 四肢运动灵活。模型组新生大鼠反应较慢, 四肢运动迟钝, 与正常对照组相比, 反应时间及肢体活动明显迟钝。与模型组相比较, 丹参注射液高、低剂量和神经节苷脂组仔鼠反应时间及肢体活动明显增快。结果见表 1。

表 1 各组仔鼠神经行为学测试比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	悬吊试验评分 /分	斜坡试验 /s	Cylinder 试验 /%
丹参注射液	13.5	2.7 ± 0.8 ²⁾	8 ± 3 ²⁾	51.8 ± 1.1 ²⁾
	6.75	2.3 ± 0.7 ²⁾	10 ± 2 ²⁾	50.6 ± 1.4 ²⁾
神经节苷酯纳	6 × 10 ⁻³	2.6 ± 0.8 ²⁾	8 ± 2 ²⁾	50.9 ± 1.9 ²⁾
模型	-	1.3 ± 0.5 ¹⁾	12 ± 2 ¹⁾	43.8 ± 2.2 ¹⁾
正常	-	3.5 ± 0.5	5 ± 2	57.0 ± 1.8

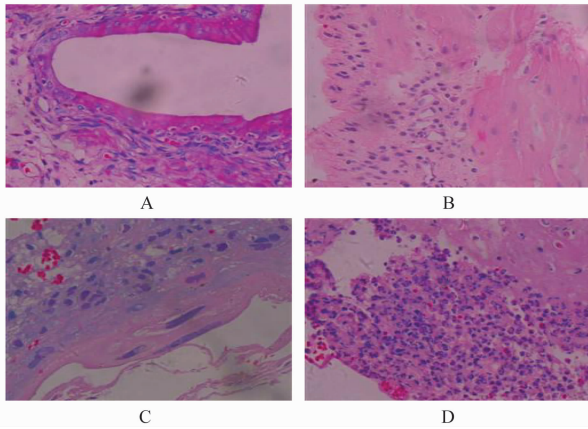
注: 与正常对照组比较¹⁾ P < 0.01; 与模型组比较²⁾ P < 0.01 (表 2 同)。

3.3 病理学观察

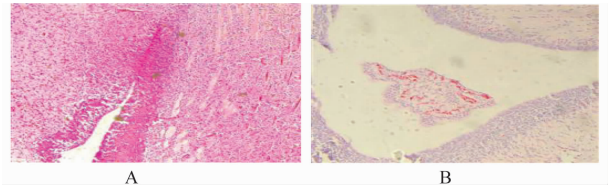
3.3.1 孕鼠子宫及胎盘病理 模型组孕鼠子宫及胎盘病理检测可见, 子宫壁及胎盘内血管充血、水肿, 并可见大量中性粒细胞浸润。正常组孕鼠子宫及胎盘病理检测未见明显炎症反应, 子宫壁光滑, 未见大量中性粒细胞浸润。见图 1。

3.3.2 脑组织病理 正常对照组脑室旁白质区: 神经纤维排列整齐, 未见侧脑室出血性改变; 21 日龄脑室旁白质区未见脑白质软化灶。模型组脑室旁白质区: ①脑白质结构稀疏, 胶质细胞聚集; ②神经纤维排列不齐; ③侧脑室出血性改变; ④神经元数目相对较少; 21 日龄脑室旁白质区可见弥漫性脑白质软化灶。见图 2。

3.3.3 免疫组化染色 光镜下观察发现: 模型组 SYP 阳性细胞胞质均呈棕褐色, 散在成簇的颗粒状物质围绕在细胞周围, 与正常对照组相比, SYP 阳性细胞表达明显少; 模型组中 GAP-43 阳性细胞呈棕褐色, 细胞核不着色, 与正常组相比, GAP-43 阳性细胞表达明显减少; 丹参注射液高、低剂量组和神经节苷脂组相比, SYP, GAP-43 阳性细胞表达增多, 差异无统计学意义 (表 2, 图 3, 4)。



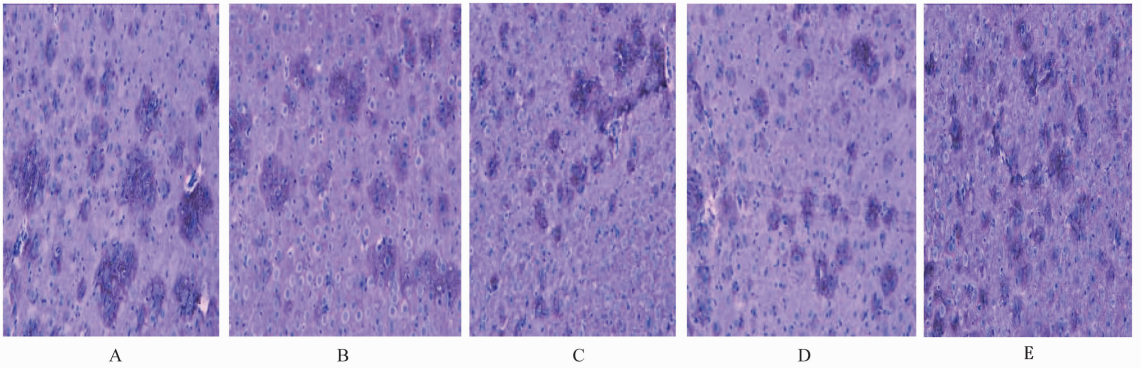
A. 正常组子宫; B. 模型组子宫;
C. 正常组胎盘; D. 模型组胎盘
图 1 孕 21 d 鼠正常组与模型组子宫、
胎盘的组病理变化 (HE, $\times 200$)



A 正常组; B 模型组
图 2 21 日龄仔鼠脑室旁白质区脑组织病理 (HE, $\times 100$)

表 2 各组仔鼠脑组织 SYP 阳性表达
和 GAP-43 阳性细胞数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	SYP/A	GAP-43 阳性 细胞数/个
丹参注射液	13.5	$325.60 \pm 2.55^{2)}$	$76 \pm 4^{2)}$
	6.75	$323.40 \pm 2.95^{2)}$	$73 \pm 3^{2)}$
神经节苷酯纳	6×10^{-3}	$324.40 \pm 2.76^{2)}$	$75 \pm 4^{2)}$
模型	-	$315.40 \pm 3.20^{1)}$	$66 \pm 3^{1)}$
正常	-	334.50 ± 3.98	82 ± 3



A. 丹参注射液 $13.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; B. 丹参注射液 $6.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; C. 神经节苷酯 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组; D. 模型组; E. 正常组 (图 4 同)。
图 3 21 日龄仔鼠脑室旁白质区脑组织 SYP 免疫反应阳性表达 ($\times 400$)

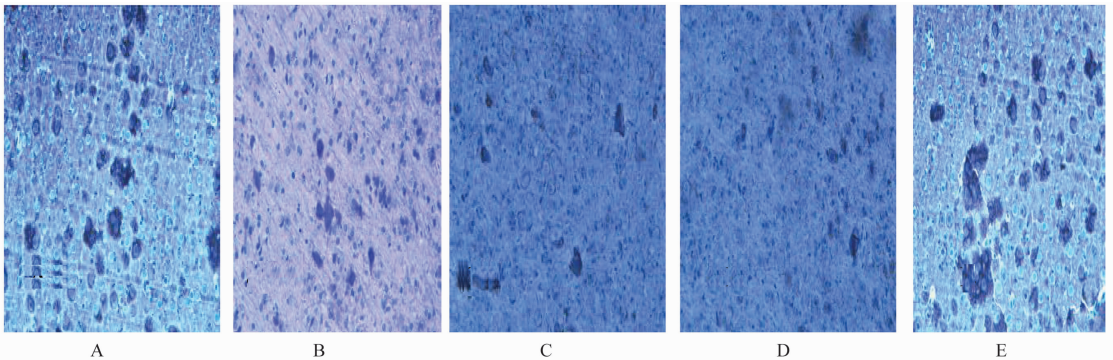


图 4 21 日龄仔鼠脑室旁白质区脑组织 GAP-43 免疫反应阳性表达 ($\times 400$)

4 讨论

SYP 是突触前囊泡膜上含量丰富的糖蛋白之一,含量占突触囊泡膜蛋白含量的 6% ~ 8%,与神经递质释放关系密切,又可影响突触可塑性。A Ferreria 等^[6]观察到在突触形成之前用反义寡核苷酸对 SYP 的表达进行阻断,可抑制海马区神经元突触的形成;在突触形成之后阻断 SYP 的表达,则会

使神经元丢失大部分突触,说明 SYP 对突触的形成起始和突触保持都是必须的。因此该蛋白被广泛用于标记突触终末,是突触重建的重要标志^[7]。

在培养的海马神经元突触发育过程中,SYP 呈高水平表达,且是最早聚集在发育中的突触内的突触蛋白之一^[8],这些结果说明 SYP 在反应性的突触发生过程起重要作用并参与发育神经元的突触形

成。段淑荣等^[9]研究表明,脑缺血后第3天突触素免疫活性开始表达,7 d达高峰,14 d已开始下降。活血中药夏天无可引起 SYP 表达的增加,可促进轴突再生,可能是其促进神经损伤修复和功能机制之一^[10]。研究表明大鼠行人参皂苷 ip 后海马染色增强、海马突触密度增加,而相应 Morris 水迷宫中的空间学习能力显著提高^[11],表明 SYP 与学习记忆有密切关系。宋文秀等^[12]用新生鼠脑缺血再灌注后海马 CA1 区 SYP 的表达,发现再灌注第 2,6,24 小时 SYP 的免疫活性未见明显变化,第 3,7,14 日与假手术组比较有显著性差异($P < 0.01$),表明新生鼠脑缺血再灌注后神经系统存在可塑性。

GAP-43 是主要位于轴突生长锥质膜面的快速转运磷酸蛋白;在成熟脑中,它存在于边缘系统、皮质联合区、海马、嗅球及脑损伤部位等,即是轴突生长和突触形成活跃之处,是神经生长及再生的量化指标^[13-14]。与神经元发育、突触可塑性、神经再生、长时期增强密切相关^[15]。谢利等^[16]证实参麦注射液可促进脑缺血再灌注大鼠的神经功能恢复,其机制可能为通过上调梗死灶周围大脑皮质 GAP-43 及 SYP 表达,促进损伤神经元修复、轴突再生及突触重构,从而发挥其对脑梗死后神经可塑性的有益作用。据资料显示,新生鼠脑缺血再灌注组与缺血组海马 CA1 区 SYP 免疫活性于再灌注第 3 天明显升高,第 7 天达高峰,14 天稍下降,2 组比较有显著差异,表明当神经细胞受到缺血性损伤时,可通过突触和轴突的再生,使受损的神经细胞重新建立联系,来进行代偿,新生鼠脑缺血再灌注后神经存在可塑性^[17]。Perrone 等^[18],对妊娠期母鼠给予乙醇饮食后,发现母鼠所产下的仔鼠在成年后学习记忆能力常有明显障碍,并常伴有海马区 GAP-43 的活性表达显著降低。李晓捷等^[4]宫内感染对新生仔鼠脑内蛋白 GAP-43 影响的研究,得出宫内感染可干扰 GAP-43 的表达。益气活血法能促进 SYP, GAP-43 表达,有利于脑缺血后神经细胞轴突的再生以及突触的重塑^[19]。知母总皂苷能显著改善老年大鼠学习记忆能力,可能与上调 SYP 有关^[20]。

本实验结果示模型组各组 SYP, GAP-43 阳性细胞数均低于正常对照组,应用丹参注射后,药物干预组各组仔鼠 SYP, GAP-43 的表达含量较模型组升高,丹参注射液高、低剂量、神经节苷脂组之间的表达差异无统计学意义。宫内感染/炎症致早产仔鼠脑室周围白质软化后降低了 SYP, GAP-43 表达,应用丹参注射后,能促进宫内感染/炎症

致早产仔鼠脑室周围白质软化 SYP, GAP-43 蛋白的表达,提示丹参注射液的脑保护机制可能与神经元突起、突触重建等神经的可塑性有关,验证了活血化瘀中药丹参为神经功能的恢复创造了良好的代谢微环境,为中医药改善宫内感染/炎症致早产仔鼠脑室周围白质软化方面提供了一定的实验依据。

[参考文献]

- [1] Wenbin Deng, Jeanette Pleasure, David Pleasure. Progress in Periventricular Leukomalacia [J]. Arch Neurol, 2008, 65(10):1291.
- [2] Wu Y W, Colford J M. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. A meta-analysis [J]. JAMA, 2000, 284(11):1417.
- [3] Martha Douglas-Escobar, Michael D Weiss. Biomarkers of brain injury in the premature infant [J]. Review Article, 2013, 3(185):1.
- [4] 李晓捷,吴绪波,吕智海. 宫内感染对新生仔鼠脑内蛋白 GAP-43 和 MAP-2 影响的实验研究[J]. 中国康复, 2010, 25(1):3.
- [5] 徐叔云,卞如谦,陈修. 中药药理研究方法学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2006:203.
- [6] Ferreira A, Han H Q, Greengard P, et al. suppression of synapsin II inhibits the formation and maintenance of synapses in hippocampal culture [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92:9225.
- [7] Mullany P M, Lynch M A. Evidence for a role for synaptophysin in expression of 10ng-term potentiation in rat dentate gyrus [J]. Neuroreport, 1998, 9:2489.
- [8] Tarsia L, Geda Y. Synaptophysin regulates activity-dependent synapse formation in cultured hippocampal memory [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(2):1012.
- [9] 段淑荣,潘永惠,张璇,等. 康复训练对大鼠中动脉闭塞大鼠脑梗死灶周围突触素表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2004, 19(6):430.
- [10] 冯云,董联玲. 夏天无对脑梗死大鼠神经干细胞及突触素影响的实验研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(11):1843.
- [11] Mook-Jung I, Hong H S, Boo J H, et al. Ginsenoside Rb1 and Rg1 improve spatial learning and increase hippocampal synaptophysin level in mice [J]. Neurosci Res, 2001, 63:509.
- [12] 宋文秀,曹云涛,刘华庆. 新生鼠脑缺血再灌注后海马 CA1 区突触素的表达及意义[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(16):1467.

戊己丸3种剂型的镇痛、止泻及抗急性胃溃疡作用比较

宋晓宁², 曾万玲¹, 靳风云^{1*}, 喻微¹, 唐秀胜¹

(1. 贵阳中医学院, 贵阳 550002; 2. 贵州省食品药品鉴定所, 贵阳 550001)

[摘要] **目的:**观察戊己丸传统汤剂、复方及配方颗粒剂镇痛、止泻和抗急性胃溃疡作用,比较不同剂型的药效差异。**方法:**将小鼠或大鼠分为对照组、阳性药组和戊己丸传统汤剂、复方及配方颗粒剂高、中、低剂量组(小鼠 $4.0, 2.0, 1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$;大鼠 $2.8, 1.4, 0.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), *ig* 给药3~8 d, 制作乙酸致痛、番泻叶致泻及无水乙醇致大鼠急性胃溃疡模型, 观察戊己丸汤剂、复方及配方颗粒剂的镇痛、止泻和抗急性胃溃疡作用。**结果:**与对照组比较, 戊己丸汤剂、复方及配方颗粒 $4.0, 2.0, 1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能明显抑制乙酸引起的小鼠扭体反应; 减少番泻叶引起的小鼠腹泻次数; 其 $2.8, 1.4, 0.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 显著减轻无水乙醇导致的大鼠急性胃黏膜损伤。**结论:**戊己丸传统汤剂、复方及配方颗粒剂均有较好的止痛、止泻和抗急性胃溃疡作用, 药效无明显差异。

[关键词] 戊己丸; 不同剂型; 镇痛; 止泻; 抗胃溃疡

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)21-0158-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014210158

Comparative Study of Analgesic, Anti-dianrrheal and Antagonism Acute Gastric Ulcer Effects of Wuji Wan Decoction, Compound and Recipe Granules

SONG Xiao-ning², ZENG Wan-ling¹, JIN Feng-yun^{1*}, YU Wei¹, TANG Xiu-shen¹

(1. Guiyang Traditional Chinese Medical College, Guiyang 550002, China;

2. Guizhou the Food and Drug Identification, Guiyang 550001, China)

[收稿日期] 20140430(017)

[基金项目] 贵阳市科技局项目:现代药业计划筑科合同【2012204】44号

[第一作者] 宋晓宁, 副主任药师, 从事中药研究, E-mail: songxiaoning1215@163.com

[通讯作者] *靳风云, 教授, 从事中药质量控制与新药开发, E-mail: gyjfy01@163.com

- [13] 刘广义. 大鼠脑缺血再灌注损伤后 GAP-43 及 Icf-1 在神经系统中的表达[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2008, 7(3): 223.
- [14] 樊振勇, 陈丽娜, 徐标峰, 等. 运动训练对血管性痴呆大鼠学习记忆力及 GAP-43 表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31(7): 433.
- [15] 施颖菡, 尤莉. 神经损伤后 GAP-43 表达的进展[J]. 中国实用医药, 2011, 33(6): 246.
- [16] 谢利, 刘福友. 参麦注射液对大鼠脑梗死后 GAP-43 和 SYP 蛋白表达的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(9): 1255.
- [17] 宋文秀, 曹云涛, 刘华庆, 等. 新生鼠脑缺血预处理后突触素和胶原纤维酸性蛋白表达及意义[J]. 临床儿科杂志, 2004, 22(8): 549.
- [18] Perrone Bizzozero N I, Ilsaason T V, Keidan G M, et al. Prenatal ethanol exposure decreases GAP-43 phosphorylation and protein kinase C activity in the hippocampus of adult rat offspring[J]. J Neurochem, 1998, 71(8): 2004.
- [19] 库宇, 郜蛮. 益气活血法对脑缺血再灌注损伤后神经可塑性影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 197.
- [20] 杨成, 金英, 李世章, 等. 知母总皂苷对老年大鼠学习记忆行为和海马突触相关蛋白表达的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(2): 145.

[责任编辑 聂淑琴]